

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 246891 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **441111**

(22) Data zgłoszenia: **2022.05.05**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.11.06 BUP 45/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.03.24 WUP 12/2025**

(51) MKP:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/56 (2017.01)

A61K 47/69 (2017.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

DOROTA NEUGEBAUER, Zabrze, PL

KATARZYNA NIESYTO, Świerczyniec, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Borkowy, Gliwice, PL

(54) Tytuł:

**Sposób otrzymywania układów micelarnych koniugatów jonowych na bazie polimerów
szczepionych oraz ich zastosowanie**

PL 246891 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania układów micelarnych koniugatów jonowych na bazie polimerów szczepionych, przeznaczonych do zastosowania w farmakologii i medycynie w terapii wielolekowej.

Z literatury niepatentowej Greco, F, Vicent, M. J. *Combination therapy: Opportunities and challenges for polymer-drug conjugates as anticancer nanomedicines*. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2009, 61(13), 1203–1213), znane są koniugaty, w których polimer jest związany kowalencyjnie z substancją biologicznie aktywną, w tym leki, stanowią popularną formę układów dostarczania leków, podobnie jak układy micelarne, które są efektem samoorganizacji kopolimerów amfifilowych zdolnych do enkapsulacji małych cząsteczkowych związków, w tym leków (Croy, S., Kwon, G. *Polymeric Micelles for Drug Delivery*. *Curr. Pharm. Des.*, 2006, 12(36), 4669–4684). W większości takie układy są badane pod kątem transportu leków przeciwnowotworowych, np. doksorubicyna, metotreksat, paklitaksel (Hanafy, N, El-Kemary, M., Leporatti, S. *Micelles Structure Development as a Strategy to Improve Smart Cancer Therapy*. *Cancers*, 2018, 10(7), 238; Anselmo, A. C., Mitragotri, S. *An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems*. *J. Control. Release*, 2014, 190, 15–28; Hu, X, Jing, X. *Biodegradable amphiphilic polymer-drug conjugate micelles*. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2009, 6(10), 1079–1090). Szczególnym przypadkiem są poli(ciecze jonowe), które posiadają wyjątkowe właściwości cieczy jonowych, takie jak stabilność mechaniczna, przewodność jonowa ze względu na występowanie pary jonowej (Yuan, J; Antonietti, M. *Polypionic liquid)s: Polymers expanding classical property profiles*. *Polymer* 52 (2011) 1469–1482; Yuan, J.; Mecerreyes, D.; Antonietti, M *Poly (ionic liquid)s: An update*. *Progress in Polymer Science* 38 (2013) 1009–1036; Shaplov, A. S., Pankratov, D. O., Vygodskii, Y. S, *Poly(ionic liquid)s: Synthesis, properties, and application*. *Polym. Sci. Ser. B*, 2016, 58(2), 73–42). W przypadku, gdy polimery zastosowane są jako nanonośniki w systemach dostarczania leków (ang. Drug Delivery Systems), wykazują one biokompatybilność i niską toksyczność, a w przypadku wielu poli(cieczy jonowych) dodatkowo charakteryzują się aktywnością biologiczną. W przypadku, gdy przeciwjonem jest związek farmaceutyczny, wówczas poli(ciecz jonowa) zyskuje miano koniugatu polimer-lek, przy czym w odróżnieniu do wyżej wspomnianych konwencjonalnych koniugatów lek jest związany jonowo z matrycą polimerową. Uwolnienie leku jonowego wymaga wymiany jonowej, np. wymiana anionowego leku przez aniony fosforanowe, podczas gdy w koniugatach kowalencyjnych konieczne jest rozerwanie wiązania, zazwyczaj estrowego w wyniku hydrolizy. Koniugaty oparte na liniowych poli(cieczach jonowych) zostały opisane dla soli poliimidazoliowych zawierających aniony naproksenu (Hosseinzadeh, R; Mahkam, M; Galehasadi, M. *Synthesis and characterization of ionic liquid functionalized polymers for drug delivery of an anti-inflammatory drug*. *Des. Monomers Polym.* 2012, 15, 279–388) oraz soli poliguanidyniowych m.in. z anionami ampicyliny (Gorbunova, M.; Lemkina, L.; Borisova, I. *New guanidine-containing polyelectrolytes as advanced antibacterial materials*. *Eur. Polym. J.* 2018, 105, 426–433). Istnieją także doniesienia na temat liniowych kopolimerów na bazie chlorku [2-(metakryloiloksy)etylo]trimetyloamoniowego (TMAMA), które przebadano jako nośniki anionów farmaceutycznych, tj. salicylan (Bielas, R.; Mielarczyk, A.; Siewniak, A.; Neugebauer, D. *Trimethylammonium-Based Polymethacrylate Ionic Liquids with Tunable Hydrophilicity and Charge Distribution as Carriers of Salicylate Anions*. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2016, 4, 4181–4191; Bielas, R.; Bukowiec D.; Neugebauer D. *Drug delivery via anion exchange of salicylate decorating poly(meth)acrylates based on a pharmaceutical ionic liquid*. *New J. Chem.*, 2017, 41, 12801), p-aminosalicylan, klawulanian, fusydian, piperacylina (Niesyto, K.; Neugebauer, D. *Linear Copolymers Based on Choline Ionic Liquid Carrying Anti-Tuberculosis Drugs: Influence of Anion Type on Physicochemical Properties and Drug Release*. *Int. J. Mol. Sci* 2021, 22, 284).

Specyfika amfifilowości wynikająca z obecności segmentów/jednostek hydrofilowych i hydrofobowych w jednej makrocząsteczce, prowadzi do polimeru wyróżniającego się wrażliwością na działanie rozpuszczalnika wywołującego określone oddziaływania fizyczne (Riess G. *Micellization of block copolymers* *Prog. Polym. Sci.* 28 (2003) 1107–1170; Letchford, K., Burt, H. *A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes*. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, 65(3), 259–269). W przypadku systemów dostarczania leków, pożądanym rozpuszczalnikiem są roztwory wodne, w których łańcuchy polimeru tworzą superstruktury micelarne. Standardowa micela zawiera rozpuszczalną koronę i nierozpuszczalny rdzeń, który jest wykorzystywany jako globularny nanopojemnik dla związku małych cząsteczkowych umieszczonego za pomocą procesu enkapsulacji w wyniku określonych oddziaływań fizycznych. Wyżej wspomniane kopolimery liniowe z grupami trimetyloamoniowymi wykazały właściwości amfifilowe, które

zostały scharakteryzowane i opisane pod kątem możliwości transportu dwóch rodzajów leków, tj. salicylan lub sulfacetamid jako przeciwjon kationu trimetyloamoniowego, oraz erytromycyna, indometacyna lub kwercetyna jako drugi lek enkapsulowany we wnętrzu miceli (Bielas, R., Siewniak, A., Skonieczna, M., Adamiec, M., Mielańczyk, Ł., Neugebauer, D. *Choline based polymethacrylate matrix with pharmaceutical cations as co-delivery system for antibacterial and anti-inflammatory combined therapy*. *J. Mol. Liq.*, 2019, 285, 114–122). Ponadto, zsyntezowano również kopolimery szczepione, które w łańcuchach bocznych zawierały grupy trimetyloamoniowe umożliwiające transport leków jonowych (Bielas, R.; Mielańczyk, A.; Skonieczna, M.; Mielańczyk, Ł.; Neugebauer, D. *Choline supported poly(ionic liquid) graft copolymers as novel delivery systems of anionic pharmaceuticals for anti-inflammatory and anticoagulant therapy*. *Scientific Reports*, 2019, 9, 14410; Niesyto K., Neugebauer D. *Synthesis and Characterization of Ionic Graft Copolymers: Introduction and In Vitro Release of Antibacterial Drug by Anion Exchange*. *Polymers*, 2020, 12, 2159–2171).

Dotychczas brak jest doniesień na temat układów na bazie polimerów szczepionych do jednoczesnego efektywnego transportu dwóch leków w różnej formie, tj. jonowej i niejonowej, co uzasadnia podjęte badania w zakresie innowacyjnych systemów dostarczania leków. Podobnie do polimerów liniowych, kopolimery szczepione mogą być efektywnymi nośnikami leków w układach współdostarczania stosowanych z powodzeniem w terapii skojarzonej przeciwko szczepom lekoopornym, a ich dodatkowym atutem jest formowanie bardziej stabilnych miceli, co jest korzystniejsze ze względu na większą kontrolę i wydłużony przebieg uwalniania leku.

Obecnie w leczeniu chorób o podłożu bakteryjnym stosuje się dostępne na rynku preparaty handlowe na bazie ryfampicyny (Ryfampicyna TZF) oraz fusydanu sodu (Fucidin®). W trakcie leczenia samym kwasem fusydowym często zgłaszano występowanie oporności bakterii, stąd stosowana jest łączona terapia, która bazuje na lekach zawierających kwas fusydowy (w postaci analogu – fusydanu sodu) oraz ryfampicynę. Kombinacja tych leków ma pozytywny wpływ na szczepy lekooporne (Drancourt, M., Stein, A., Argenson, J. N., Roiron, R., Groulier, P., Raoult, D. *Oral treatment of Staphylococcus spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997, 39(2), 235–240). Preparat zawierający jednocześnie ryfampicynę oraz fusydan nie jest dostępny handlowo.

Zagadnieniem technicznym wymagającym rozwiązania jest opracowanie sposobu otrzymywania nowych układów micelarnych koniugatów jonowych na bazie szczepionych polimetakrylanów zawierających w łańcuchach bocznych jednostki trimetyloamoniowej cieczy jonowej z przeciwjonem farmaceutycznym (X^-) wspierającym aktywność przeciwgruźliczą oraz enkapsulowanym lekiem niejonowym (Y) o działaniu przeciwgruźliczym.

Cel ten osiągnięto poprzez przeprowadzenie micelizacji biofunkcjonalizowanych kopolimerów szczepionych, w których grupy trimetyloamoniowe posiadają przeciwjony fusydanowe, wraz z enkapsulacją ryfampicyny (RIF).

Tabela 1. Charakterystyka zastosowanych koniugatów z fusydanem na bazie kopolimeru szczepionego.

Koniugat	Stopień polimeryzacji		Frakcja TMAMA (mol. %)	Stopień szczepienia (mol. %)	M_n kopolimeru szczepionego (g/mol)	Zawartość fusydanu (mol. %)
	Łańcuch główny	Łańcuch boczny				
1_FUS ⁻	186	35	39	26	273 100	55
2_FUS ⁻	292	28	36	46	583 500	36
3_FUS ⁻	292	65	18	46	1090 500	40

Sposób otrzymywania układów micelarnych koniugatów jonowych na bazie polimerów szczepionych do współdostarczania leków przeciweguźliczych **polega na tym, że** koniugat z fusydanem w ilości od 0,01 g do 1 g rozpuszcza się od 100 do 120-krotnym, korzystnie w 100-krotnym nadmiarze rozpuszczalnika polarnego, korzystnie metanolu, po czym dodaje się ryfampicynę w stosunku wagowym 1:1, następnie wkrapla się wodę, korzystnie dejonizowaną, dwukrotny nadmiar w stosunku do objętości użytego rozpuszczalnika, miesza w czasie 12–48 h, korzystnie w czasie 24 h w temperaturze pokojowej, odparowuje rozpuszczalnik i liofilizuje.

Korzystnie w sposobie otrzymywania układów micelarnych według wynalazku jako koniugat stosuje kopolimer szczepiony o wzorze ogólnym $P(MMA-co-(BIEM-graft-P(TMAMA/FUS^-co-MMA)))$, w którym łańcuch główny zawiera kopolimer metakrylanu metylu i metakrylanu 2-(2-bromoizobutyryloksy)etylu (w stosunku metakrylanu metylu do metakrylanu 2-(2-bromoizobutyryloksy)etylu odpowiednio 25% do 75%, 50% do 50% lub 75% do 25%), a łańcuch boczny stanowi kopolimer metakrylanu metylu i [2-(metakryloiloksy)etylo]trimetyloamoniowej cieczy jonowej z przeciwjonem fusydanowym (w stosunku [2-(metakryloiloksy)etylo]trimetyloamoniowej cieczy jonowej z przeciwjonem fusydanowym do metakrylanu metylu odpowiednio 25% do 75%, 50% do 50% lub 75% do 25%).

Korzystnie w sposobie otrzymywania układów micelarnych według wynalazku jako rozpuszczalnik polarny stosuje się wodę, alkohole, DMSO.

Układ micelarnych koniugatów jonowych na bazie polimerów szczepionych otrzymanych sposobem według zastrzeżeń 1–3 do zastosowania w leczeniu chorób o podłożu bakteryjnym, do współdostarczania leków przeciweguźliczych oraz wykorzystanie koniugatów do enkapsulacji rifampicyny w rozpuszczalnikach polarnych.

Przedmiot wynalazku (Schemat 1) w przykładzie wykonania przedstawiono na rysunku, na którym Fig. 1 przedstawia średnice hydrodynamiczne (D_h) nanocząstek polimerowych wyznaczone metodą dynamicznego rozpraszania światła (DLS), Fig. 2 przedstawia żywotność komórkową układów micelarnych koniugatów transportujących FUS^- i RIF w różnych stężeniach wobec linii komórkowej BEAS-2B po 72 h inkubacji w porównaniu z nietraktowanymi kontrolami (100%), a Fig. 3 przedstawia profile uwalniania leków w formie (a) niejonowej RIF oraz (b) jonowej FUS^- .

Przykład 1. Otrzymywanie układów współdostarczania fusydanu i ryfampicyny 1_ FUS^- /RIF.

Koniugat polimeru z anionami fusydanowymi 1_ FUS^- w ilości 0,02 g rozpuszczono w 100-krotnym nadmiarze (w/v) metanolu (2 ml) i dodano ryfampicynę w równowagowej ilości 0,02 g. Do mieszaniny wkroplono dwukrotny nadmiar wody w stosunku do rozpuszczalnika (4 ml), i mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Kolejno odparowano metanol i zebrano frakcję wodną, po czym liofilizowano w celu uzyskania stałego produktu. Zawartość enkapsulowanej rifampicyny RIF w uzyskanym układzie 1_ FUS^- /RIF obliczono metodą spektroskopii UV-Vis (spektrometr UV-Vis, Evolution 300, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), jako procentowy stosunek masy leku do całkowitej masy polimeru i leku. Zawartość rifampicyny wynosiła 66%. Średnice hydrodynamiczne wyznaczone za pomocą dynamicznego rozpraszania światła (Zelasizer Nano-S90, Malvern Technologies, Malvern, UK) wynosiły 5,6–30,8 nm.

Przykład 2. Otrzymywanie układów współdostarczania fusydanu i ryfampicyny 2_ FUS^- /RIF.

Koniugat polimeru z anionami fusydanowymi 2_ FUS^- w ilości 0,02 g rozpuszczono w 100-krotnym nadmiarze (w/v) metanolu (2 ml) i dodano ryfampicynę w równowagowej ilości 0,02 g. Do mieszaniny wkroplono dwukrotny nadmiar wody w stosunku do rozpuszczalnika (4 ml), i mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Kolejno odparowano metanol i zebrano frakcję wodną, po czym liofilizowano w celu uzyskania stałego produktu. Zawartość enkapsulowanej rifampicyny RIF w uzyskanym układzie 2_ FUS^- /RIF obliczono jak w przykładzie 1. Zawartość rifampicyny wynosiła 49%. Średnice hydrodynamiczne (wyznaczone analogicznie jak w przykładzie 1) wynosiły 50,7 nm. Badanie cytotoxyczności przeprowadzono za pomocą testu MTT na linii komórkowej ludzkiego nabłonka oskrzeli (BEAS-2B) jako normalnych komórkach. W tym celu zmierzono absorbancję formazanu (produkt redukcji bromku 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ylo)-2,5-difenylotetrazoliowego za pomocą czytnika mikropłytek (Epoch, BioTek, Winooski, VT, USA). Żywotność komórek wynosiła 81% przy stężeniu układu 3,125 $\mu\text{g/ml}$, spadała wraz ze wzrostem stężenia do 25% przy stężeniu 100 $\mu\text{g/ml}$.

Przykład 3. Otrzymywanie układów współdostarczania fusydanu i ryfampicyny 3_ FUS^- /RIF.

Koniugat polimeru z anionami fusydanowymi 3_ FUS^- w ilości 0,02 g rozpuszczono w 100-krotnym nadmiarze (w/v) metanolu (2 ml) i dodano ryfampicynę w równowagowej ilości 0,02 g. Do mieszaniny wkroplono dwukrotny nadmiar wody w stosunku do rozpuszczalnika (4 ml), i mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Kolejno odparowano metanol i zebrano frakcję wodną, po czym

liofilizowano w celu uzyskania stałego produktu. Zawartość enkapsulowanej rifampicyny RIF w uzyskanym układzie 2_FUS⁻/RIF obliczono jak w przykładzie 1. Obliczona zawartość rifampicyny wynosiła 53%. Średnice hydrodynamiczne (wyznaczone analogicznie jak w przykładzie 1) wynosiły 65,0 nm. Badanie cytotoksyczności przeprowadzono zgodnie z przykładem 2. Żywotność komórek wynosiła 71% przy stężeniu układu 3,125 µg/ml, podobnie jak w przykładzie 2, spadała wraz ze wzrostem stężenia do 29% przy stężeniu 100 µg/ml.

Przykład 4. Badania *in vitro* uwalniania leków dla systemu micelnego na bazie koniugatów z fusydanem 1_FUS⁻/RIF.

Systemy micelarne na bazie koniugatów z fusydanem 1_FUS⁻/RIF rozpuszczono w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (PBS, pH=7,4) w celu utworzenia roztworu o stężeniu 1 mg/ml. Roztwór 1 ml układu polimerowego umieszczono w szczelnie zamkniętej membranie dializacyjnej (MWCO = 3,5 kDa), następnie przeniesiono do fiolki wypełnionej 45 mL soli fizjologicznej buforowanej fosforanami. Proces uwalniania prowadzono w temperaturze 37°C przy ciągłym mieszaniu. W trakcie badania pobierano próbki o objętości 0,5 mL w 15–30 minutowych odstępach czasu, po czym mieszano pobraną próbkę z 0,5 ml metanolu i mierzono absorbancję uwolnionych leków za pomocą metody UV-Vis. Po czasie 50 godzin zostało uwolnione 30,8% (4,3 µg/ml) fusydanu i 19,2% (3,3 µg/ml) rifampicyny.

Przykład 5. Badania *in vitro* uwalniania leków dla systemu micelnego na bazie koniugatów z fusydanem 2_FUS⁻/RIF.

Systemy micelarne na bazie koniugatów z fusydanem 2_FUS⁻/RIF rozpuszczono w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (PBS, pH=7,4) w celu utworzenia roztworu o stężeniu 1 mg/ml. Roztwór 1 ml układu polimerowego umieszczono w szczelnie zamkniętej membranie dializacyjnej (MWCO = 3,5 kDa), następnie przeniesiono do fiolki wypełnionej 45 mL soli fizjologicznej buforowanej fosforanami. Proces uwalniania prowadzono w temperaturze 37°C przy ciągłym mieszaniu. W trakcie badania pobierano próbki o objętości 0,5 mL w 15–30 minutowych odstępach czasu, po czym mieszano pobraną próbkę z 0,5 ml metanolu i mierzono absorbancję uwolnionych leków za pomocą metody UV-Vis. Po czasie 50 godzin zostało uwolnione 52,1% (4,7 µg/ml) fusydanu i 30,6% (3,9 µg/ml) rifampicyny.

Przykład 6. Badania *in vitro* uwalniania leków dla systemu micelnego na bazie koniugatów z fusydanem 1_FUS⁻/RIF.

Systemy micelarne na bazie koniugatów z fusydanem 3_FUS⁻/RIF rozpuszczono w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (PBS, pH=7,4) w celu utworzenia roztworu o stężeniu 1 mg/ml. Roztwór 1 ml układu polimerowego umieszczono w szczelnie zamkniętej membranie dializacyjnej (MWCO = 3,5 kDa), następnie przeniesiono do fiolki wypełnionej 45 mL soli fizjologicznej buforowanej fosforanami. Proces uwalniania prowadzono w temperaturze 37°C przy ciągłym mieszaniu. W trakcie badania pobierano próbki o objętości 0,5 mL w 15–30 minutowych odstępach czasu, po czym mieszano pobraną próbkę z 0,5 ml metanolu i mierzono absorbancję uwolnionych leków za pomocą metody UV-Vis. Po czasie 50 godzin zostało uwolnione 54,8% (5,6 µg/ml) fusydanu i 29,9% (4,0 µg/ml) rifampicyny.

Wszystkie badane układy bazują na dobrze zdefiniowanych jonowych polimerach szczepionych o określonym składzie, ciężarze cząsteczkowym, małej dyspersyjności ($M_w/M_n < 1,2$). Polimery te zostały zsyntezowane za pomocą kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu. W strukturze polimeru wyróżnia się łańcuch główny, którym jest kopolimer metakrylanu metylu i metakrylanu 2-(2-bromoisobutyryloksy)etylu, zaś łańcuchy boczne są kopolimerami chlorku [2(metakryloyloksy)etylo]trimetyloamoniowego (czyli TMAMA) i metakrylanu metylu.

Zastosowane koniugaty (tabela 1) charakteryzują się odpowiednią ilością szczepionych łańcuchów bocznych (26–46 mol. %) i zawartością trimetyloamoniowych grup jonowych (18–39 mol. %) oraz zawartością anionu fusydanowego (36–55 mol. %). Amfifilowy charakter koniugatów umożliwił przeprowadzenie enkapsulacji i wprowadzenie 49–66% rifampicyny RIF. Badania układów na żywotność komórkową wobec komórek BEAS-2B wykazały, że cytotoksyczność wzrasta wraz ze stężeniem układu polimerowego, gdzie przy najwyższym stężeniu obserwowany jest spadek żywotności komórek do ~35%. Na tej podstawie, układy stanowiące podstawę wynalazku można uznać za nietoksyczne dla komórek BEAS-2B przy niższych stężeniach. Przygotowane układy po umieszczeniu w roztworze soli fizjologicznej buforowanej fosforanami, imitującego płyn fizjologiczny, były zdolne do stopniowego uwalniania obydwu rodzajów leków, tj. fusydanu w 31–55% (4–6 µg/mL uwolnionego leku w czasie 48 godzin) i rifampicyny w 19–31% (3–4 µg/mL uwolnionego leku w czasie 50 godzin). Zarówno ilość wprowadzonej, jak i uwolnionej pary związków farmaceutycznych, tj. fusydanu i rifampicyny, różniących się

sposobem oddziaływania z matrycą polimeru (jonowe vs fizyczne), świadczą o dużym potencjale aplikacyjnym otrzymanych układów współdostarczających. W związku z tym są obiecującymi nanosystemami, które z powodzeniem mogą być stosowane w farmakoterapii skojarzonej, w szczególności w leczeniu chorób wywołanych szczepami lekoopornymi.

Podwójnie bioaktywne układy micelarne koniugatów jonowych FUS⁻/RIF przedstawione na schemacie 1, posiadają jonowo związany fusydan oraz enkapsulowaną ryfampicynę fizycznie oddziaływującą z matrycą polimerową. Układy te charakteryzują się małą średnicą hydrodynamiczną (Fig. 1) i brakiem cytotoksyczności przy niższych stężeniach (Fig. 2) oraz wykazują zdolność uwalniania transportowanych leków, co potwierdzają profile kinetyczne (Fig. 3).

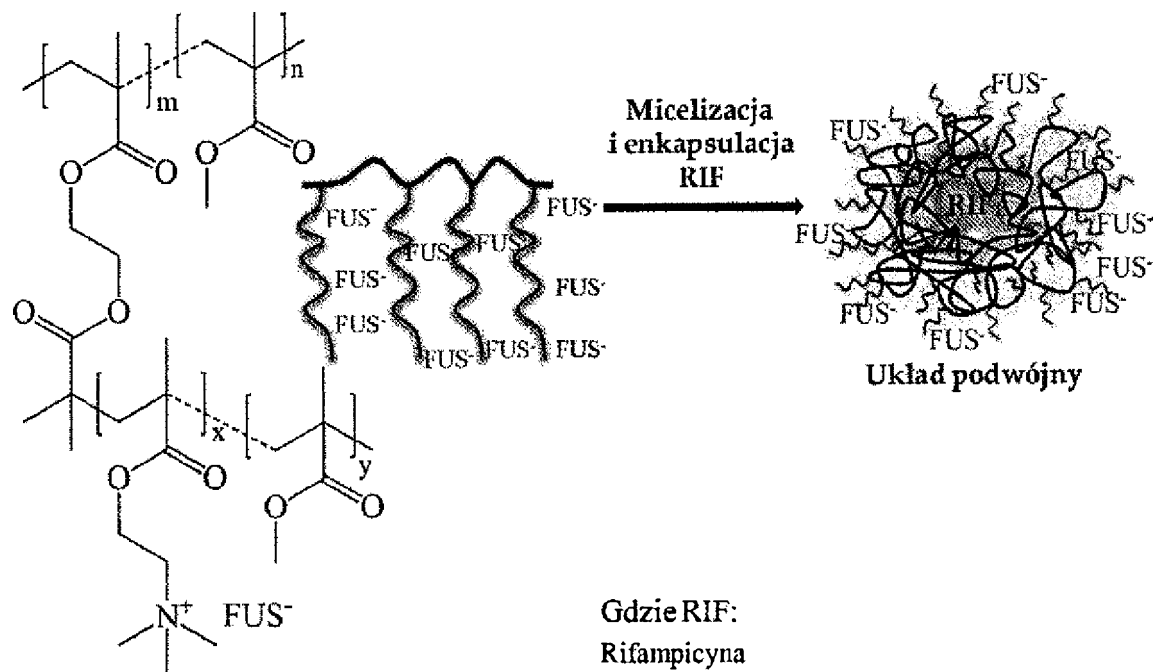
Zaletą rozwiązania według wynalazku jest możliwość uwalniania substancji bioaktywnych w roztworach fizjologicznych. Układy takie mogą znaleźć potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób o podłożu bakteryjnym, takich jak gruźlica, które wymagają terapii wielolekowej. Swoistość przygotowanych układów podwójnie aktywnych polega na wykorzystaniu koniugatów na bazie amfifilowych kopolimerów szczepionych zawierających lek anionowy, do których wprowadzony jest lek niejonowy w wyniku enkapsulacji.

Zastrzeżenia patentowe

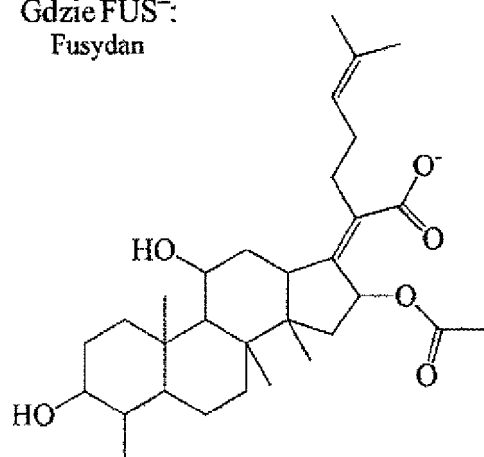
1. Sposób otrzymywania układów micelarnych koniugatów jonowych na bazie polimerów szczepionych **znamienny tym**, że koniugat z fusydanem w ilości od 0,01 g do 1 g rozpuszcza się od 100 do 120-krotnym, korzystnie w 100-krotnym nadmiarze rozpuszczalnika polarnego, korzystnie metanolu, po czym dodaje się ryfampicynę w stosunku wagowym 1:1, następnie wkrapla się wodę, korzystnie dejonizowaną, dwukrotny nadmiar w stosunku do objętości użytego rozpuszczalnika, miesza w czasie 12–48 h, korzystnie w czasie 24 h w temperaturze pokojowej, odparowuje rozpuszczalnik i liofilizuje.
2. Sposób otrzymywania układów micelarnych według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako koniugat stosuje kopolimer szczepiony o wzorze ogólnym P(MMA-co-(B[EM-graft-P(TMAMA/FUS⁻-co-MMA)))), w którym łańcuch główny zawiera kopolimer metakrylanu metylu i metakrylanu 2-(2-bromoisobutyryloksy)etylu (w stosunku metakrylanu metylu do metakrylanu 2-(2-bromoisobutyryloksy)etylu odpowiednio 25% do 75%, 50% do 50% lub 75% do 25%), a łańcuch boczny stanowi kopolimer metakrylanu metylu i [2-(metakryloiloksy)etylo]trimetyloamoniowej cieczy jonowej z przeciwjonem fusydanowym (w stosunku [2-(metakryloiloksy)etylo]trimetyloamoniowej cieczy jonowej z przeciwjonem fusydanowym do metakrylanu metylu odpowiednio 25% do 75%, 50% do 50% lub 75% do 25%).
3. Sposób otrzymywania układów micelarnych według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik polarny stosuje się wodę, alkohole, DMSO.
4. Układ micelarnych koniugatów jonowych na bazie polimerów szczepionych otrzymany sposobem według zastrzeżeń 1–3 do zastosowania w leczeniu chorób o podłożu bakteryjnym, do współdostarczania leków przeciwgruźliczych oraz wykorzystanie koniugatów do enkapsulacji rifampicyny w rozpuszczalnikach polarnych.

Rysunki

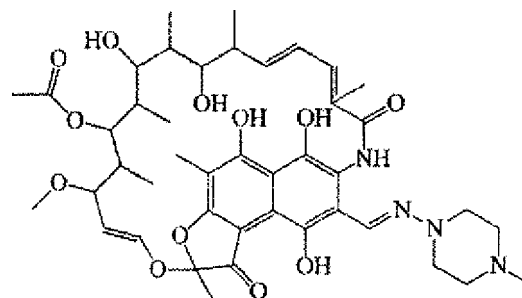
Schemat 1



Gdzie FUS⁻:
Fusydan



Gdzie RIF:
Rifampicyna



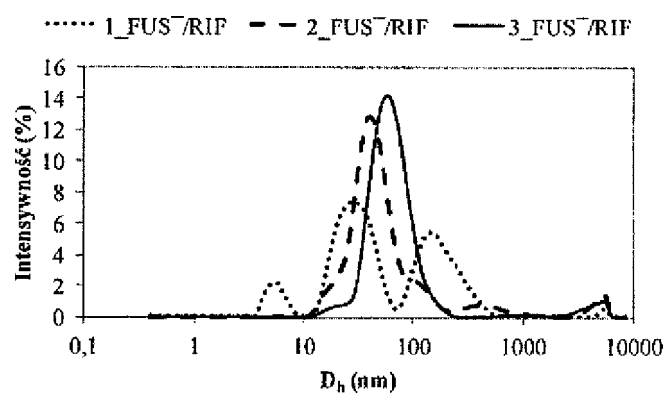


Fig.1

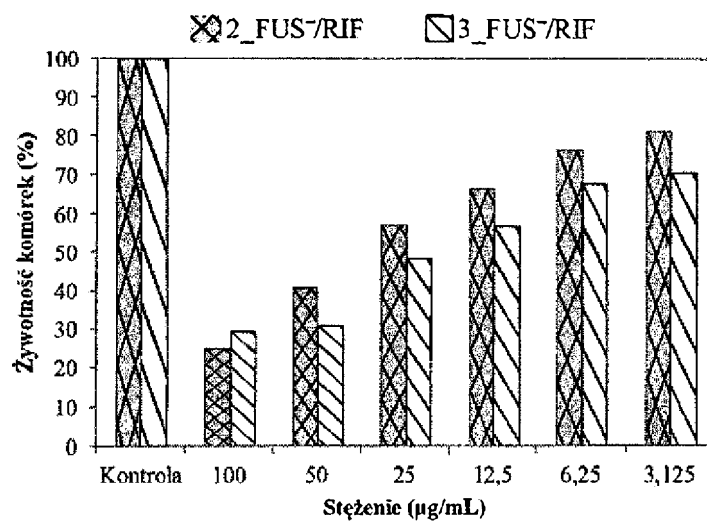


Fig.2

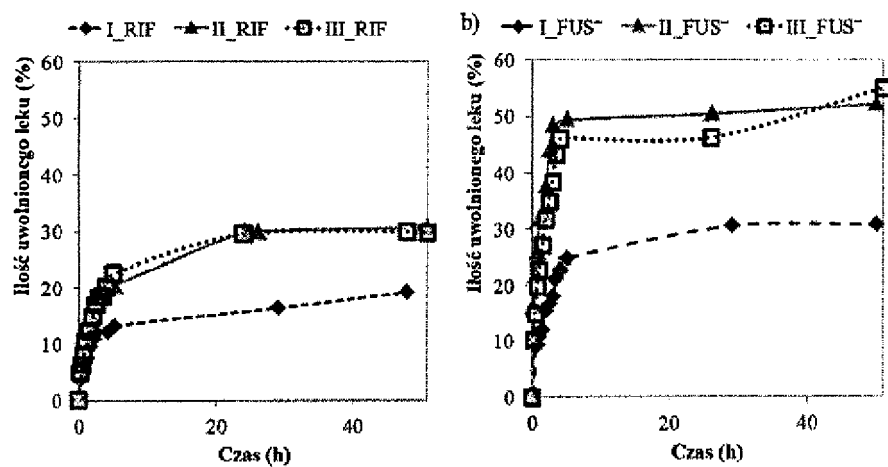


Fig.3